

Gastringehalt der Magenschleimhaut (Bioassay)

von

Rolf Schaffhauser

aus

Fridolfing/Obb.

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Gastringehalt der Magenschleimhaut (Bioassay)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Rolf Schaffhauser
aus
Fridolfing/Obb.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 7. 1972

Herrn Prof. Dr. med. L. Demling danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Classen und Herrn T. Takebe gilt mein besonderer Dank für die wertvolle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0029

Einige wenige Worte

I. Einleitung	1
II. Die Bedeutung der Musik	2
III. Die Musik als Kunst	3
IV. Die Musik als Wissenschaft	4
V. Die Musik als Religion	5
VI. Die Musik als Philosophie	6
VII. Die Musik als Politik	7
VIII. Die Musik als Pädagogik	8
IX. Die Musik als Medizin	9
X. Die Musik als Psychologie	10
XI. Die Musik als Soziologie	11
XII. Die Musik als Anthropologie	12
XIII. Die Musik als Kosmologie	13
XIV. Die Musik als Theologie	14
XV. Die Musik als Metaphysik	15
XVI. Die Musik als Mystik	16
XVII. Die Musik als Magie	17
XVIII. Die Musik als Alchemie	18
XIX. Die Musik als Astrologie	19
XX. Die Musik als Hermetismus	20
XXI. Die Musik als Gnostik	21
XXII. Die Musik als Esoterik	22
XXIII. Die Musik als Okkultismus	23
XXIV. Die Musik als Spiritualismus	24
XXV. Die Musik als Theosophie	25
XXVI. Die Musik als Anthroposophie	26
XXVII. Die Musik als Waldenrothianismus	27
XXVIII. Die Musik als Theosophischer Anthroposophismus	28
XXIX. Die Musik als Theosophischer Anthroposophischer Waldenrothianismus	29
XXX. Die Musik als Theosophischer Anthroposophischer Waldenrothianischer Anthroposophismus	30

Meinen Eltern gewidmet

1. Die Eltern	31
2. Die Eltern	32
3. Die Eltern	33
4. Die Eltern	34
5. Die Eltern	35
6. Die Eltern	36
7. Die Eltern	37
8. Die Eltern	38
9. Die Eltern	39
10. Die Eltern	40
11. Die Eltern	41
12. Die Eltern	42
13. Die Eltern	43
14. Die Eltern	44
15. Die Eltern	45
16. Die Eltern	46
17. Die Eltern	47
18. Die Eltern	48
19. Die Eltern	49
20. Die Eltern	50
21. Die Eltern	51
22. Die Eltern	52
23. Die Eltern	53
24. Die Eltern	54
25. Die Eltern	55
26. Die Eltern	56
27. Die Eltern	57
28. Die Eltern	58
29. Die Eltern	59
30. Die Eltern	60
31. Die Eltern	61
32. Die Eltern	62
33. Die Eltern	63
34. Die Eltern	64
35. Die Eltern	65
36. Die Eltern	66
37. Die Eltern	67
38. Die Eltern	68
39. Die Eltern	69
40. Die Eltern	70
41. Die Eltern	71
42. Die Eltern	72
43. Die Eltern	73
44. Die Eltern	74
45. Die Eltern	75
46. Die Eltern	76
47. Die Eltern	77
48. Die Eltern	78
49. Die Eltern	79
50. Die Eltern	80
51. Die Eltern	81
52. Die Eltern	82
53. Die Eltern	83
54. Die Eltern	84
55. Die Eltern	85
56. Die Eltern	86
57. Die Eltern	87
58. Die Eltern	88
59. Die Eltern	89
60. Die Eltern	90
61. Die Eltern	91
62. Die Eltern	92
63. Die Eltern	93
64. Die Eltern	94
65. Die Eltern	95
66. Die Eltern	96
67. Die Eltern	97
68. Die Eltern	98
69. Die Eltern	99
70. Die Eltern	100

Inhaltsverzeichnis

I.	<u>Einleitung</u>	1
II.	<u>Methoden</u>	1
	A.Extraktion von Gastrin	1
	B.Anaesthesie	2
	C.Operationsmethode I	3
	D.Operationsmethode II	4
	E.Herstellung der Stimulations-Standard-Lösung	5
	F.Titration	5
	G.Versuchsreihen	5
III.	<u>Ergebnisse und Diskussion</u>	8
	zu A.	8
	zu C. und D.	8
	zu G.	8
IV.	<u>Zusammenfassung</u>	12
V.	<u>Literaturverzeichnis</u>	16
	Skizze der Operationsmethoden I und II	17
	Erläuterungen zu den Tabellen	18
	Tabellen	19
	Diagramme	31

I. Einleitung

Gastrin wurde von Edkins im Jahre 1905 entdeckt. 1964 gelang es Gregory et al., die Struktur von Gastrin aus der Magenschleimhaut des Schweines aufzuklären (1). Heute ist sie von Mensch, Schwein, Hund und Schaf bekannt. Die Gastrine der 4 verschiedenen Spezies unterscheiden sich nur in 1 oder 2 Aminosäuren (3). In der vorliegenden Arbeit wird versucht, den Gastringehalt von bioptisch gewonnenem Schleimhautmaterial grob quantitativ zu bestimmen. Die von Gregory et al. angegebene Methode zur Extraktion des Gastrins aus Zollinger-Ellison-Tumoren wurde modifiziert, um den Nachweis auch in Partikeln menschlicher Magenschleimhaut führen zu können (2). Die biologische Messung des extrahierten Gastrins wurde nach K.S. Lai durchgeführt (5). Die Operationsmethode II wurde von G.A. Pissidis und C.G. Clark beschrieben (6).

II. Methoden

A. Extraktion von Gastrin

Man muß auf eine tiefe bioptische Entnahme achten, da, wie Mc Guigan nachwies (Immunofluoreszenztechnik), das Gastrin in der Mittelschicht der Mukosa liegt (4). Das Material (mindestens 30 mg; 6 bis 8 Partikel) wurde sofort in Kohlen-säureschnee tiefgefroren, um Flüssigkeitsverluste zu vermeiden. In gefrorenem Zustand schnitten wir es möglichst dünn und gaben es in 5 ml kochendes Wasser. Nach 5 Minuten wurde der Überstand dekantiert, der Bodensatz homogenisiert, das Homogenisat mit 0,037 %iger $\text{NH}_4 \text{ OH}$ (25 %ige $\text{NH}_4 \text{ OH}$ 1:1500 verdünnt) auf pH 9,0 gebracht, 1 Stunde mit dem Magnetrührer gerührt und durch ein feines Baumwolltuch filtriert. Nun gaben wir 0,1 g Celluloseionenaustauscher

(Typ DEAE-SS; Serva Entwicklungslabor Heidelberg - mit Säure und Alkali vorbehandelt -) dem Extrakt zu, fügten 1500-fach verdünnten Eisessig tropfenweise hinzu bis pH 8,5 erreicht war. Der Extrakt wurde 1 Stunde gerührt, danach das DEAE durch Saugfiltration gesammelt und in 2 ml 0,2 N NaOH 15 Minuten gerührt. Wir fingen das Eluat durch Saugfiltration auf, brachten es mit 1 N HCl auf pH 7,0 und gaben es bis zum Gebrauch in die Tiefkühltruhe.

B. Anaesthetie

Alle Ratten wurden mit 50 %iger Urethanlösung narkotisiert. Die Dosis betrug 0,3 ml/100 g Körpergewicht. Da die Tiere verschieden auf das Narkosemittel reagierten, erhielten sie nach oberflächlicher Ätherbetäubung die Hälfte der errechneten Gesamtdosis an Urethan intraperitoneal injiziert. Nach 5 bis 10 Minuten wurde durch Berühren der Cornea und Zwicken in den Fuß die Schlafentiefe überprüft. Zwinkerte das Tier oder zog es das Bein an, so war die errechnete Dosis richtig, und der Rest wurde subkutan in beide Oberschenkel verteilt. Bewegte sich das Tier spontan, gaben wir 0,1 ml mehr. zeigte es keine Reflexe 0,1 ml weniger als die errechnete Dosis. Die volle Narkosentiefe war im allgemeinen nach 20 bis 30 Minuten erreicht. In diesem Stadium zeigte das Tier keine Reflexe mehr. Es atmete regelmäßig und vorwiegend abdominal. Einige Ratten zeigten nach längerer Zeit plötzlich Spontanbewegungen. Jedoch wurde stets durch zusätzliche intraperitoneale Gabe von 0,1 ml Urethanlösung nach wenigen Minuten wieder die volle Schlafentiefe erreicht.

C. Operationsmethode I

Außer einer guten Anaesthesie und sorgfältiger Operation war vor allem die Leere des Magens Voraussetzung für gute Ergebnisse. Deswegen erhielten die Ratten 2 bis 3 Tage vor der Operation kein festes Futter, sondern nur Zuckerwasser. Außerdem wurden sie durch einen Stoffwechselkäfig daran daran gehindert, ihre eigenen Faeces zu fressen. Zur Operation wurden die anaesthetisierten Tiere auf dem Rücken liegend mit ausgebreiteten Extremitäten auf einer Korkplatte fixiert. Nach Tracheotomie und gründlichem Absaugen des Schleims aus den Luftwegen wurde der Bauch durch einen Schnitt vom Processus ensiformis bis etwa einen Zentimeter oberhalb der Symphyse entlang der linea alba geöffnet. Der Magen wurde mit zwei anatomischen Pinzetten an die Oberfläche geholt, der Ösophagus freipräpariert und doppelt abgebunden. 1 cm vor der Kardie entfernt eröffneten wir mit einer kleinen Schere eine gefäßarme Stelle der Funduswand. Diese Öffnung wurde mit einer kleinen Pinzette vorsichtig so weit gedehnt, daß man einen weichen Gummischlauch mit einem äußeren Durchmesser von 2 mm einbinden konnte. Nun förderten wir mit zwei anatomischen Pinzetten das Duodenum an die Oberfläche und eröffneten dessen Wand etwa 1/2 bis 1 cm vom Pylorus entfernt an einer gefäßarmen Stelle. Nachdem die Öffnung ebenfalls mit einer kleinen Pinzette vorsichtig erweitert worden war, wurde durch diese ein durchsichtiger Plastikschlauch (äußerer Durchmesser 3 mm) durch den Pylorus hindurch etwa 1/2 cm weit in den Magen vorgeschoben und - ohne dabei die Blutgefäße zu verletzen - durch eine doppelte Ligatur um den Pförtner fixiert, Jetzt wurden beide Schläuche durch Inzisionen der seitlichen Bauchwände nach außen geführt und derart gelagert und fixiert, daß eine ungehinderte Perfusion des Magens gewährleistet

war. Dieser wurde so lange mit warmer physiologischer Kochsalzlösung gespült, bis er von Futterresten völlig geleert war (etwa 30 bis 50 ml). Das konnte man daran erkennen, daß die aus dem im Pylorus liegenden Plastikschauch austretende Flüssigkeit klar war und der Magen bei langsamer Zufuhr von NaCl-Lösung kollabiert blieb. Nunmehr wurde mit Hilfe eines Spritzautomaten (Perfusor, Braun, Melsungen) der Magen mit warmer (34°C) 0,9 %iger NaCl-Lösung perfundiert (45 ml/Stunde). Mit einem rektal eingeführten Sekundenthermometer wurde während des gesamten Versuches in regelmäßigen Abständen die Körpertemperatur gemessen und mit einer Wärmelampe auf $34^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gehalten. Die Ratten wurden auch während ihres 2-bis 3tägigen Hungeraufenthaltes in leeren, das heißt nicht mit wärmenden Material ausgestatteten Käfigen stets mit Wärmelampen bestrahlt, um die Tiere vor Erkältung zu schützen. Zum Schutze der Organe vor Austrocknung bedeckten wir den Bauch des operierten Tieres mit in warmer Kochsalzlösung getränkten Lappchen.

Zur Stimulierung der Magensekretion wurde die Gastrinlösung mit einer Spritze (Kanüle Nr. 1) langsam in die freipräparierten vena cava caudalis injiziert. Die Kanüle blieb während der gesamten Versuchsdauer in der Vene. Zu beachten war, daß das einer Räte während eines Versuches zu injizierende Gesamtvolumen 4,5 ml nicht überschritt.

D. Operationsmethode II

Ein mit Glyzerin bestrichener Urethrakatheter (Größe 7, äußerer Durchmesser 2 mm) wurde durch Schnauze, Ösophagus und Kardie etwa 1 cm weit in den Magen vorgeschoben und oberhalb der Kardie mit einer doppelten Ligatur fixiert. Dabei mußte man auf die an der Speiseröhre entlanglaufenden

Gefäße achten. Der das Perfusat ableitende Plastikschauch wurde wie bei OP-Methode I ins Duodenum gelegt. Ein Venenkatheter wurde in die freipräparierte Vena femoralis eingeführt. Dieser bestand aus einer Kanüle Nr. 16 und einem sehr feinen Plastikschauch, welcher an einen zweiten Spritzapparat angeschlossen wurde. Zur Stimulierung der Magensekretion wurde durch den Venenkatheter Gastrin-Lösung injiziert, während der übrigen Zeit des Versuches kontinuierlich physiologische Kochsalzlösung (0,9 ml/Stunde).

E. Herstellung der Stimulations-Standard-Lösungen

1 mg lyophilisiertes synthetisches "Human Gastrin I" von den "Imperial Chemical Industries Limited, Pharmacological Division, Alderly Park Macckesfield Ceshire" wurde mit 0,05 molarer Ammoniumbikarbonatlösung zu der gewünschten Dosis verdünnt.

F. Titration

Das Perfusat wurde (mit Ausnahme von V4) in 10 Minuten-Portionen gesammelt und mit n/100 NaOH zu pH 7,0 titriert. Zur Messung wurde eine Glaselektrode (Beckmann 39030 C8) mit einem pH-Meter (Beckmann H3) verwendet. Die Natronlauge wurde in einer luftdicht abgeschlossenen Flasche aufbewahrt und in eine 5 ml-Mikrobürette gepumpt, deren Spitze mit Hilfe einer angeschlossenen Kanüle Nr. 16 so eng gestellt war, daß 1 Tropfen das Volumen von 0,02 ml hatte.

G. Versuchsreihen

Bei den Versuchsreihen 1 bis 4 (V1 bis V4) wurden OP-Methode I und Ratten vom Stamm Sprague-Dawley verwandt, bei Versuchs-

reihe 5 bis 8 (V_5 bis V_8) OP-Methode II und Wistar-Ratten.

V1: Wir versuchten, eine Dosiswirkungskurve für Gastrin (synthetisches "Human Gastrin I" - siehe unter E.) aufzustellen. Zunächst sollte der Schwellenwert (Dosis) gemessen werden. Dazu wurde 1 Stunde lang die Basalsekretion in 6 10 Minuten-Portionen gesammelt, titriert und der Mittelwert der Nüchternsäureproduktion pro 10 Minuten bestimmt ($A \bar{x}$). Anschließend wurde 3 mal hintereinander in 60minütigem Abstand mit der gleichen Dosis Gastrin stimuliert und der jeweilige Mittelwert jeder stimulierten Sekretion pro 10 Minuten errechnet. Aus den sich ergebenden Werten $BI\bar{x}$, $BII\bar{x}$, $BIII\bar{x}$ wurde der Mittelwert $\bar{x}'$ gebildet. Auf diese Weise testeten wir die Reaktion auf die Stimulationen mit 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , 10^0 Gamma Gastrin bei 10 Ratten, mit 10^{-5} Gamma bei 3 Ratten, mit 5×10^{-1} Gamma bei 4 Ratten und mit 10^1 Gamma bei 5 Ratten (insgesamt 62 Ratten, Tabelle 1 bis 8 (T 1 bis T 8)).

V2: Für die Dosen 10^1 , 10^0 , 10^{-1} , 10^{-2} Gamma Gastrin wurde die Fallzahl auf 25 bis 30 erweitert (insgesamt 111 Ratten). Wir stellten einer 1stündigen Basalsekretionsmessung eine nur 1stündige Säurebestimmung nach 1 Stimulation (Stim.) gegenüber (T 9 bis T 12; $A\bar{x}$: Mittelwert der Basalsekretion pro 10 Minuten; $B\bar{x}$: Mittelwert der stimulierenden Sekretion pro 10 Minuten).

V3: Zeitversuche sollten zeigen, wie lange die Sekretion nach einmaliger Stimulation gegenüber der Basalsekretion erhöht ist. 2 Ratten wurden mit 10 Gamma, 2 weitere mit 1 Gamma stimuliert (T 13).

V4: Nachdem wir das Nüchternsekret während 2 Stunden aufgefangen hatten, sammelten wir das Perfusat während 4 Stunden nach der Stimulation. Wir stellten die doppelte

Menge der bei der Titration des Basalsekrets verbrauchten NaOH dem NaOH-Volumen der Titration der 4 Stunden-Menge nach der Titration gegenüber. Auf diese Weise wurde die Mehrproduktion von Magensäure bei Stimulation mit 10^{-1} bzw. 10^0 Gamma Gastrin (bei 31 Ratten; T 14 und T 15) ausgedrückt.

V5: Eine "bekannte Testdosis" (bei 6 Ratten 1,0; bei 2 Ratten 2,5 Gamma) wurde mit einer Standarddosis (0,1 Gamma) nach folgendem Schema verglichen;

0,1 - / - 0,1 - Test (Te) - 0,1 (T 16)

(Einzeldosen bei den aufeinanderfolgenden Stimulationen; Test: 1,0 bzw. 2,0 Gamma).

Die Ergebnisse der 1. Stimulation wurden nicht beachtet. Die durch die Stimulation verursachte HCl-Mehrproduktion in 10 Minuten wurde folgendermaßen berechnet:

HCl 60' nach Stim.-(HCl 30'vor Stim.+HCl von der 60.'-90.'nach Stim.)

6

Diese Art der Berechnung wurde für V 5 bis V 8 verwendet.

V6: Nach einer Vorstimulation mit 0,1 Gamma Gastrin wurde 20 Ratten 3 mal hintereinander die gleiche Gastrindosis injiziert (T 17).

V7: Verschiedene Testdosen mit gastrinhaltigem Extrakt aus der Magenschleimhaut von Patienten wurden mit Standard-dosen verglichen (T 18).

V8: In den Serien 1 bis 5 wurde bei je 6 Ratten 3 mal die gleiche Dosis Gastrin gespritzt: 0,1; 0,25; 0,75; 1,0 Gamma (T 19). In den Serien 6 bis 9 wurde der Unterschied der Säureproduktion nach 2 verschiedenen Dosen Gastrin ermittelt (T 20).

III. Ergebnisse und Diskussion

zu A.: Extraktion von Gastrin

Der Extrakt wurde von Gregory et al. als "crude extract" bezeichnet. Die nach der Behandlung mit Celluloseionen-austauscher abfiltrierte Flüssigkeit (Methode A., 13) wurde in mehreren Fällen durch nochmalige Zugabe von DEAE-Ionenaustauscher auf ihren Gastringehalt untersucht. Die Ergebnisse waren stets negativ, so daß eine Menge von 0,1 g DEAE zur Extraktion des gesamten in 30 mg Magenschleimhaut enthaltenen Gastrins für ausreichend befunden wurde.

zu C. und D.: Operationsmethoden

Um den Magen möglichst wenig zu berühren, geschweige denn (wie bei OP-Methode I) beim Einbinden des Schlauches in den Fundus zu verletzen, wurde bei OP-Methode II der zuführende Schlauch in den Ösophagus eingebunden. Außerdem verhinderten wir durch ständige geringe Infusion von Kochsalzlösung zwischen den Stimulationen ein (bei der Punktion der Vena cava gelegentlich vorkommendes) Verstopfen der Kanüle. Ein weiterer Vorteil war, daß man nach der Operation den Bauchraum wieder verschließen konnte, und so die Organe besser vor Auskühlung und Austrocknung geschützt waren.

zu G.: Versuchsreihen

zu V1: Die Minimaldosis Gastrin, die zu einer noch erkennbaren Steigerung der Magensäureproduktion führt, liegt zwischen 10^{-4} und 10^{-5} Gamma Gastrin (Schwellendosis). Es

besteht lineare Korrelation zwischen nüchterner und stimulierter Sekretion, das heißt eine Ratte mit hoher Basalsekretion zeigt bei gleicher Gastrindosis eine höhere HCl-Sekretion, als ein Tier mit geringerer Basalsekretion (T 1 bis T 8).

Im Diagramm überschneiden sich die Geraden vor allem bei kleinen Gastrindosen im Bereich ihrer Parallelen, das heißt ihrer Streubreiten (Diagramm D 1). Deshalb wurde in V 2 versucht, durch Vergrößerung der Fallzahl eine bessere Differenzierung zu erreichen.

zu V2: Da $B\bar{I}\bar{x}$, $BII\bar{x}$, $BIII\bar{x}$ (V1) bei jeder Ratte entweder lediglich geringgradig variierten oder nur wenig zunahmen, stellen wir einer 1stündigen Basalsekretion eine nur 1stündige Säurebestimmung nach 1 Stimulation gegenüber. Diese Vereinfachung erschien im Hinblick auf die eventuelle spätere praktische Anwendung sinnvoll. Auch in V 2 wurde die lineare Abhängigkeit der Ergebnisse der stimulierenden Sekretion von der Basalsekretion und der Gastrindosis bestätigt (Irrtumswahrscheinlichkeit p - unter Verwerfung einiger Werte, die gar keinen Anstieg der Säureproduktion nach Stimulierung zeigten - immer kleiner als 0,001). Jedoch überschneiden sich im Diagramm die Parallelen (Streubreiten) vor allem bei Ratten mit geringer bis mittlerer Basalsekretion - das sind die meisten - derart, daß eine Differenzierung der obengenannten Gastrindosen unmöglich ist. Die Methode ist deshalb zur Erstellung einer Eichkurve unbrauchbar (T 9 T 12; D 2).

zu V3: In den bisherigen Experimenten hatte man immer nur einen Teil - wenn auch den größten - der gesamten durch eine Stimulation bedingten HCl-Mehrproduktion erfaßt, denn im allgemeinen war 60' nach einer Stimulation das Niveau der Basalsekretion noch nicht wieder erreicht. Dies war

wohl auch der Grund für das häufig beobachtete kontinuierliche Ansteigen von $BII\bar{x}$ gegenüber $BI\bar{x}$ und von $BIII\bar{x}$ gegenüber $BII\bar{x}$ in V1. Tatsächlich zeigte der Zeitversuch bei 4 Ratten, daß 150 Minuten nach einer Stimulation bei keinem Tier das Niveau der Basalsekretion wieder erreicht war, und sich nur bei 1 Ratte ein einigermaßen konstanter Wert eingestellt hatte (T 13).

Es lag demnach nahe, in V4 möglichst die gesamte durch die Stimulation bedingte HCl-Produktion zu der Basalsekretion und der Gastrinmenge in Beziehung zu setzen.

zu V4: Die lineare Abhängigkeit der stimulierenden Sekretion von der basalen war bei einer Serie nicht mehr nachweisbar. Die Differenzierung der beiden Gastrindosen im Diagramm war unmöglich (T 14 und T 15).

Obwohl man bisher Ratten vom gleichen Stamm, gleichen Geschlecht, gleichem Gewicht (180 bis 220 g) verwandt hatte, die sich durch Inzucht über Generationen in ihrem genetischen Material glichen, trotz annähernder Konstanzhaltung der Körpertemperatur und gleicher Operationsmethodik waren die Ergebnisse auch bei Tieren mit ähnlicher Basalsekretion nach Gabe einer bestimmten Standarddosis Gastrin (z.B. 0,1 Gamma) so breit gestreut, daß sie von den Resultaten, die mit einer 10 x höheren Gastrindosis stimulierte Ratten lieferten (z.B. 1,0 Gamma) nicht signifikant unterschieden werden konnten. Da andererseits bei mehrmaliger Gabe der gleichen Dosis bei einer Ratte bisher ähnliche Ergebnisse beobachtet worden waren, versuchten wir nun quasi durch Umklammerung der Testdosis mit 2 Standarddosen (Standard-Test-Standard) den unbekannten Gastringehalt zu ermitteln. Um zu verhindern, daß der HCl-Gehalt des Outputs mit steigender Zahl von Stimulationen größer wurde, beachtete man folgende von K.S.Lai aufgestellte Regeln:

1) Die Einstellung eines annähernd konstanten Sekretionsniveaus (steady state) gelingt am besten durch vorherige Stimulation. Die durch diese Stimulation hervorgerufene Erhöhung der HCl-Produktion wird für den Vergleich mit der Testdosis nicht verwertet.

2) Nach jeder Stimulation der HCl-Produktion wird ein ebenso langes Intervall mit Basalsekretion eingeschoben, bevor wieder stimuliert wird.

zu V5: In dieser Versuchsreihe stellten wir fest, daß eine Erhöhung der Gastrindosis um das 10fache eine signifikante Steigerung der HCl-Produktion bewirkte. Die HCl-Produktion nach 0,1 Gamma Gastrin war vor und nach der Teststimulation ähnlich hoch (T 16).

zu V6: Hier starben 4 von 20 Ratten vor Versuchsende (3 wegen Versagens der Atmung, 1 wegen spontaner Magenblutung). Die Ergebnisse von 16 Ratten konnten verwertet werden (3 x 0,1 Gamma bei 10 Ratten, 3 x 0,25 bei 4 Ratten, 3 x 1,0 bei 2 Ratten). In 13 Fällen waren die Ergebnisse der 2., 3. und 4. Stimulation ähnlich (T 17).

zu V7: Der Gastringehalt von Extrakten der menschlichen Magenschleimhaut konnte in 6 von 7 Fällen grob quantitativ bestimmt werden (T 18). 3 weitere Experimente mußten wegen Todes der Versuchstiere infolge schlechter Atmung abgebrochen werden; außerdem sank trotz ununterbrochener Wärmebestrahlung ungefähr 8 Stunden nach Beginn der Anaesthesie die Körpertemperatur.

Auf Grund der in V5, V6, V7 gewonnenen Ergebnisse entschlossen wir uns, die Zahl der Stimulationen auf 3 zu begrenzen. Dies entsprach einer Gesamtversuchsdauer von etwa 7 Stunden. Darüberhinaus wurden in V8 die Dosen der Vorstimulationen stets genau so hoch gewählt wie die Standarddosen. Weiterhin

wurde die Perfusionslösung (0,9 %ige Kochsalzlösung), die meist schwach sauer war, vor Beginn der Experimente auf pH 7 eingestellt. Das pH-Meter wurde zu Beginn und während der Versuche in regelmäßigen Abständen (120 Minuten) mit Pufferlösung von pH 1,0 und pH 7,0 geeicht.

zu V8: Bei Serie 1 bis 5 war der Unterschied zwischen der HCl-Produktion nach der 2. und 3. Stimulation mit 3 Ausnahmen immer kleiner als 30 %; in der Mehrzahl der Fälle in den Serien 6 und 7 war die Differenz größer als 80 %, ansonsten mit einer Ausnahme immer größer als 30 %. In Serie 8 war bereits im 1. Teil (0,5 - / - 0,5 - 0,75) bei 2 von 4 Tieren der Unterschied kleiner als 30 %. Deshalb wurde in der 9. Serie 0,5 mit 1,0 verglichen. Aber auch hier zeigte sich im 2. Teil (1,0 - / - 1,0 - 0,5) ein Unterschied von weniger als 30 % (T 19, T 20, D 4, D 5). Bei der Methode des Vergleichs von Test- mit Standardlösungen bei 1 Ratte bleiben also 3 Standarddosen (0,1, 0,25, 0,5), die sich bezüglich ihrer Wirkung auf die Stimulation der HCl-Produktion charakteristisch, das heißt mit einem Unterschied, der größer als 30 % ist voneinander unterscheiden. Es besteht demnach die Möglichkeit, Gastrin grob quantitativ zu bestimmen.

IV. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, mit Hilfe des von K.S.Lai angegebenen Bioassays den Gastringehalt von bioptisch gewonnener Magenschleimhaut quantitativ zu bestimmen.

Das Verfahren von Gregory et al. zur Extraktion von Gastrin (crude extract - stage I material) wurde von uns in Bezug auf die Konzentrationen der Reagentien und die Menge des

Celluloseionenaustauschers geändert, da Gregory et al. in ihren Studien mit einer Gewebemenge von 19,5 g und mehr gearbeitet hatten, während uns 6 bis 8 Zangenbiopsiepartikel mit insgesamt 30 bis 35 mg zur Verfügung standen. Wir vergewisserten uns in mehreren Fällen auf folgende Weise, daß wir das gesamte, in den Schleimhautpartikeln vorhandene Gastrin extrahiert hatten: die nach Behandlung mit Celluloseionenaustauscher abfiltrierte Flüssigkeit wurde durch nochmalige Zugabe von DEAE-Ionenaustauscher auf ihren Gastringehalt untersucht. Die Ergebnisse waren stets negativ, so daß 0,1 g DEAE zur Extraktion des gesamten in 30 mg Schleimhaut enthaltenen Gastrins für ausreichend befunden wurde. Anaesthesie, Herstellung von Standardlösungen mit bekanntem Gastringehalt und Titration wurden in allen Versuchsreihen nach der von K.S. Lai angegebenen Methode durchgeführt. In V 1 bis V 4 operierten wir nach dem von K.S. Lai angegebenen Verfahren, in V 5 bis V 8 nach der Modifikation von G.A. Pissidis und C.G. Clark.

In den Reihen 1, 2, 4 versuchten wir, eine Dosiswirkungskurve für Gastrin für Sprague-Dawley-Ratten aufzustellen, mit der man von einer produzierten HCl-Menge direkt auf eine entsprechende Gastrindosis schließen konnte. In V1 wurde zunächst 1 Stunde lang die Basalsekretion in 6 10 Minuten-Portionen gesammelt, titriert, der Mittelwert der Nüchternproduktion pro 10 Minuten bestimmt. Anschließend wurde 3 mal hintereinander in 60minütigem Abstand mit der gleichen Dosis Gastrin stimuliert und der jeweilige Mittelwert jeder stimulierten Sekretion pro 10 Minuten errechnet. Aus diesen 3 Daten wurde wiederum der Mittelwert gebildet und dem Mittelwert der Basalsekretion gegenübergestellt. Auf diese Weise testeten wir die Reaktion auf die Stimulationen mit 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , 10^0 μ g Gastrin bei 10 Ratten, mit 10^{-5} μ g bei 3 Ratten, mit 5×10^{-1} μ g bei 4 Ratten und mit 10^1 μ g bei 5 Ratten. -

In V2 wurde die Fallzahl für die Dosen 10^{-2} , 10^{-1} , 10^0 , 10^1 μg Gastrin auf je 25 bis 30 erweitert. Wir stellten einer 1stündigen Basalsekretion eine nur 1stündige Säurebestimmung nach 1 Stimulation gegenüber, da bisher die Mittelwerte der 3 aufeinanderfolgenden stimulierten Säureproduktionen entweder lediglich geringgradig variiert oder nur wenig zugenommen hatten. - In V1 und V2 wurde eine lineare Abhängigkeit der HCl-Produktion nach Stimulation von der Nüchternsekretion bei 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , 10^0 , 10^1 μg Gastrin festgestellt. Die Minimaldosis Gastrin, die eine noch erkennbare Steigerung der Magensäureproduktion bewirkte (Schwellendosis) lag zwischen 10^{-4} und 10^{-5} μg . Eine Dosiswirkungskurve ließ sich jedoch mit keiner der beiden Methoden erstellen, da die Streuung der verschiedenen Dosen so breit war, daß sich diese nicht differenzieren ließen. - In einem Zeitversuch stellten wir bei V3 fest (4 Ratten), daß 150 Minuten nach einer Stimulation bei keiner Ratte das Niveau der Basalsekretion wieder erreicht war, und sich bei nur einer Ratte ein einigermaßen konstanter Wert eingestellt hatte.

Wir stellten deshalb in V4 bei insgesamt 31 Ratten einem 4stündigen Nüchternsekret die Magensaftmenge, die 4 Stunden nach einer Stimulation mit 10^{-1} bzw. 10^0 μg Gastrin produziert wurde, gegenüber. Die lineare Abhängigkeit der stimulierten Sekretion von der basalen war bei 10^0 μg Gastrin nicht mehr nachweisbar, eine Dosiswirkungskurve konnte auch mit dieser Methode nicht aufgestellt werden.

Die folgenden Versuchsreihen hatten zum Ziel, den Gastringehalt einer Testdosis durch Vergleich mit einer bekannten Standarddosis an ein und derselben Ratte zu ermitteln. Der Vergleich verschiedener Dosen zeigte bei 8 Ratten (V5), der gleicher Dosis bei 16 Ratten (V6) gute Ergebnisse. Bei jeder Ratte wurde 4 mal (einschließlich Vorstimulation) stimuliert. Der Gastringehalt von Extrakten der menschlichen

Magenschleimhaut konnte so in 6 von 7 Fällen grob quantitativ bestimmt werden.

Schließlich begrenzten wir wegen der langen Versuchsdauer die Anzahl der Stimulationen auf 3, da in V6 und V7 einige Tiere gestorben waren.

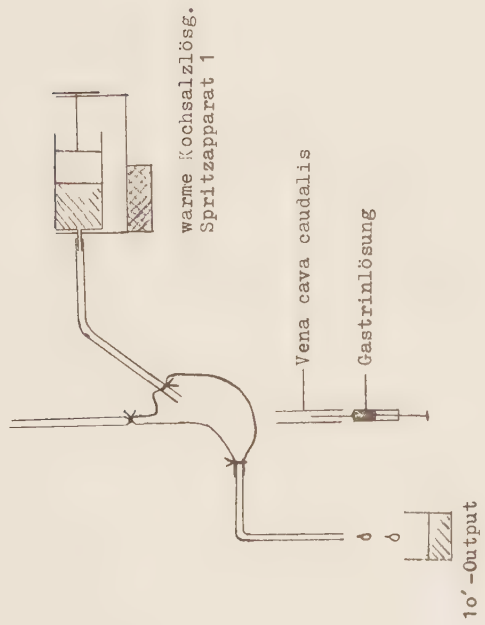
Beim Vergleich von 5 Standardlösungen von Gastrin blieben 3, die sich in der stimulierenden Wirkung auf die Magensäurebildung um jeweils mehr als 30 % voneinander unterschieden, nämlich 0,1, 0,25, 0,5 ug. Die Gesamtversuchsdauer betrug etwa 7 Stunden.

Mit Hilfe des Bioassays konnte also der Gastringehalt von Biopsiepartikeln menschlicher Magenschleimhaut grob quantitativ bestimmt werden.

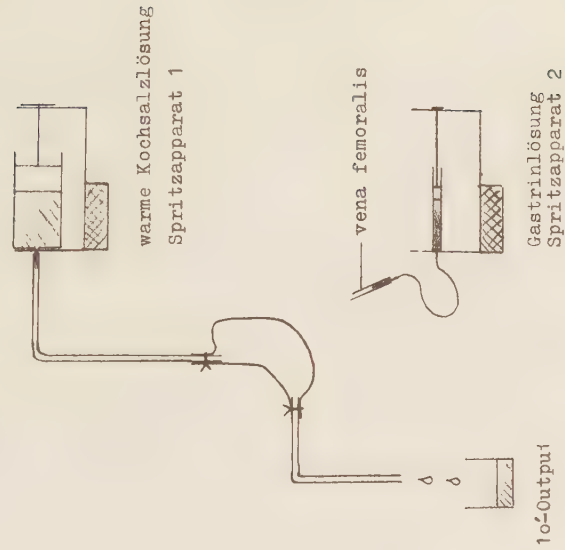
V. Literaturverzeichnis

- 1) Gregory, Tracy (1964) The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa, Gut, 5.
- 2) Gregory, (1969) Aminoacid constitution of two gastrins isolated from Zollinger-Ellison tumor tissue, Gut 10.
- 3) Grossmann, M.I. (1968) Gastrin, Gastroenterology 6.
- 4) Mc Guigan, M.D. (1968) Gastric mucosal intracellular localisation of gastrin by Immunofluorescence, Gastroenterology 55.
- 5) Lai, K.S. (1964) Studies on gastrin, Part I, Gut 5.
- 6) Pissidis, G.A., C.G. Clark (1967) An improved technique of perfusion of the stomach for the study of gastric secretion in the rat, Gut 8.

Operationsmethode I



Operationsmethode II



Erläuterungen zu den Tabellen:

Der Output versteht sich in 10^{-2} mval

A: Nüchternsekretion

B: Stimulierte Sekretion

$\bar{x}$: Mittelwert der HCl-Produktion in 10 Minuten

$\bar{x}$: Mittelwert der Mittelwerte der HCl-Produktion

p: Irrtumswahrscheinlichkeit

Die Dosis versteht sich in Mikrogramm Gastrin (Gamma)

Te: Aus der Magenschleimhaut extrahierte Testdosis

2. Stim.₋ 10% : Der Wert der 3. Stimulation ist kleiner als der
der 2. Stimulation $\pm$ 10% (T19)

2. Stim.₊₈₀% : Der Wert der 3. Stimulation ist größer als der
der 2. Stimulation $\pm$ 30%

T1
Dosis:
3 x 10,0

	1	2	3	4	5
A $\bar{x}$	0,42	0,29	0,44	1,39	1,41
s	0,08	0,08	0,16	0,48	0,38
s	0,09	0,08	0,17	0,50	0,40
B I $\bar{x}$	1,19	1,15	1,74	3,69	3,35
s	0,30	0,45	0,54	0,67	0,60
s	0,32	0,47	0,57	0,70	0,62
BII $\bar{x}$	1,91	1,95	2,47	4,64	4,28
s	0,10	0,10	0,35	0,49	0,16
s	0,10	0,10	0,37	0,52	0,17
BIII $\bar{x}$	2,19	2,04	2,53	3,92	4,12
s	0,25	0,12	0,24	0,87	0,60
s	0,26	0,13	0,25	0,92	0,63
$\bar{x}'$	1,49	1,72	2,25	4,12	3,97
s'	0,49	0,48	0,53	0,76	0,57
s'	0,24	0,24	0,26	0,38	0,28

$$\begin{aligned}\bar{x}_A &= 0,79 & s_A &= 0,56 \\ \bar{x}_B &= 2,71 & s_B &= 4,25 \\ b &= 2,18 & r &= 0,98 \\ t &= 7,86 & s_{y \cdot x} &= 0,31 \\ y &= 2,18x + 1,0 \\ x_1 &= 0,30 \text{ -- } y_1 &= 1,65 \\ x_2 &= 1,40 \text{ -- } y_2 &= 4,00 \\ 0,005 &> p > 0,001\end{aligned}$$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A $\bar{x}'$	0,18	0,30	0,27	0,58	0,63	0,72	0,75	0,22	1,15	0,53
s	0,01	0,05	0,05	0,02	0,04	0,06	0,15	0,04	0,12	0,11
s	0,01	0,05	0,05	0,03	0,05	0,06	0,15	0,04	0,12	0,11
B I $\bar{x}$	0,61	0,85	0,57	1,15	1,26	1,66	1,86	0,96	2,88	1,30
s	0,41	0,46	0,14	0,25	0,48	0,46	0,64	0,45	0,91	0,35
s	0,43	0,49	0,15	0,26	0,50	0,48	0,67	0,47	0,95	0,36
BII $\bar{x}$	0,79	0,88	0,56	1,55	1,38	1,26	2,21	1,44	3,56	0,15
s	0,62	0,56	0,23	0,46	0,31	0,52	0,74	0,48	0,10	0,51
s	0,68	0,60	0,24	0,48	0,32	0,55	0,78	0,50	1,06	0,54
BIII $\bar{x}$	0,76	0,79	0,69	1,89	1,54	1,96	2,59	1,66	3,48	1,96
s	0,56	0,60	0,22	0,33	0,43	0,55	0,74	0,32	1,72	0,80
s'	0,59	0,63	0,23	0,34	0,45	0,58	0,77	0,33	1,81	0,83
$\bar{x}'$	0,72	0,84	0,61	1,53	1,39	1,80	2,22	1,36	3,30	1,59
s'	0,51	0,51	0,20	0,46	0,40	0,50	0,73	0,49	1,23	0,62
s'	0,25	0,26	0,10	0,23	0,20	0,25	0,36	0,25	0,61	0,31

T2
Dosis:
3 x 1,0

$$\begin{aligned}\bar{x}_A &= 0,53 & s_A &= 0,30 & \bar{x}_B &= 1,54 & s_B &= 0,80 \\ b &= 2,52 & r &= 0,95 & t &= 8,24 & s_{y \cdot x} &= 0,28 \\ y &= 2,52x + 0,2 \\ x_1 &= 0,18 \text{ -- } y_1 &= 0,66 \\ x_2 &= 1,15 \text{ -- } y_2 &= 3,10 \\ p &< 0,001\end{aligned}$$

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
A	$\bar{x}$	0,33	0,21	0,37	0,37	0,41	0,41	0,47	0,42	0,47	0,34	
	$\bar{s}$	0,08	0,02	0,07	0,08	0,03	0,06	0,09	0,11	0,13	0,07	
	$\bar{s}$	0,20	0,05	0,07	0,09	0,04	0,08	0,15	0,10	0,14	0,07	
BI	$\bar{x}$	0,31	0,28	0,32	0,34	0,60	0,67	0,86	0,62	0,92	0,60	
	$\bar{s}$	0,09	0,09	0,09	0,05	0,20	0,15	0,39	0,30	0,08	0,18	
	$\bar{s}$	0,09	0,04	0,09	0,06	0,21	0,16	0,40	0,31	0,08	0,18	
BII	$\bar{x}$	0,55	0,28	0,36	0,37	0,53	0,59	0,77	0,64	1,13	0,63	
	$\bar{s}$	0,09	0,03	0,09	0,05	0,20	0,15	0,39	0,30	0,06	0,18	
	$\bar{s}$	0,30	0,04	0,08	0,04	0,31	0,20	0,21	0,57	0,34	0,20	
BIII	$\bar{x}$	0,66	0,38	0,45	0,37	0,68	0,65	0,78	0,44	1,11	0,71	
	$\bar{s}$	0,25	0,15	0,08	0,06	0,21	0,14	0,22	0,16	0,32	0,27	
	$\bar{s}$	0,26	0,16	0,09	0,06	0,22	0,14	0,23	0,17	0,34	0,28	
	x'	0,52	0,32	0,38	0,36	0,61	0,63	0,82	0,57	1,05	0,64	
	$\bar{s}$	0,27	0,11	0,10	0,05	0,23	0,15	0,27	0,36	0,27	0,23	
	$\bar{s}$	0,13	0,05	0,05	0,02	0,12	0,08	0,13	0,18	0,13	0,12	

$$\bar{x}_A: 0,44 \quad s_A: 0,18 \quad \bar{x}_B: 0,59 \quad s_B: 0,22$$

$$b: 0,77 \quad r: 0,63 \quad t: 2,30 \quad s_{y,x}: 0,18$$

$$y = 0,08x + 0,30$$

$$x_1 = 0,21 \quad -- \quad y_1 = 0,41$$

$$x_2 = 0,87 \quad -- \quad y_2 = 0,92 \quad 0,1 > p > 0,05$$

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
A	$\bar{x}$	0,33	0,41	0,74	0,87	0,69	0,68	0,48	0,33	0,11	0,16	
	$\bar{s}$	0,02	0,10	0,15	0,10	0,12	0,16	0,10	0,07	0,03	0,04	
	$\bar{s}$	0,03	0,11	0,16	0,11	0,12	0,17	0,10	0,08	0,03	0,04	
BI	$\bar{x}$	0,31	0,59	0,90	1,10	1,00	0,95	0,63	0,49	0,14	0,15	
	$\bar{s}$	0,12	0,07	0,03	0,09	0,10	0,16	0,21	0,10	0,04	0,01	
	$\bar{s}$	0,11	0,07	0,03	0,10	0,10	0,17	0,22	0,10	0,04	0,01	
BII	$\bar{x}$	0,34	0,65	0,99	1,30	1,27	0,89	0,73	0,63	0,12	0,19	
	$\bar{s}$	0,02	0,06	0,08	0,12	0,13	0,18	0,12	0,13	0,03	0,03	
	$\bar{s}$	0,02	0,06	0,08	0,13	0,14	0,19	0,12	0,14	0,03	0,03	
BIII	$\bar{x}$	0,40	0,66	1,11	1,41	0,83	0,89	0,67	0,55	0,09	0,18	
	$\bar{s}$	0,04	0,04	0,11	0,07	0,10	0,07	0,03	0,09	0,03	0,02	
	$\bar{s}$	0,04	0,04	0,12	0,07	0,10	0,07	0,03	0,09	0,03	0,02	
	$\bar{x}'$	0,35	0,64	1,00	1,27	1,03	0,91	0,68	0,55	0,12	0,17	
	$\bar{s}$	0,08	0,06	0,12	0,16	0,21	0,14	0,14	0,12	0,04	0,03	
	$\bar{s}$	0,04	0,03	0,06	0,08	0,11	0,07	0,07	0,06	0,02	0,01	

$$\bar{x}_A: 0,48 \quad s_A: 0,26 \quad \bar{x}_B: 0,67 \quad s_B: 0,38$$

$$b: 1,45 \quad r: 0,99 \quad t: 25,55 \quad s_{y,x}: 0,04$$

$$y = 1,45x + 0,00$$

$$x_1 = 0,11 \quad -- \quad y_1 = 0,13$$

$$x_2 = 0,87 \quad -- \quad y_2 = 1,24 \quad p < 0,001$$

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TG
A	$\bar{x}$	0,24	0,23	0,82	0,04	0,36	0,30	0,18	0,43	0,57	0,50	Dosis:
	s	0,08	0,09	0,21	0,02	0,01	0,03	0,04	0,03	0,03	0,06	3 x 0,001
	$\bar{s}$	0,09	0,09	0,22	0,02	0,01	0,03	0,05	0,04	0,04	0,08	
BI	$\bar{x}$	0,25	0,17	0,89	0,08	0,40	0,45	0,34	0,50	0,61	0,49	
	s	0,08	0,03	0,36	0,01	0,03	0,06	0,10	0,06	0,05	0,07	
	$\bar{s}$	0,08	0,03	0,38	0,01	0,03	0,06	0,10	0,07	0,04	0,07	
BII	$\bar{x}$	0,20	0,18	0,67	0,07	0,39	0,43	0,32	0,47	0,64	0,47	
	s	0,08	0,05	0,18	0,02	0,04	0,03	0,02	0,08	0,05	0,07	
	$\bar{s}$	0,08	0,05	0,19	0,02	0,04	0,03	0,02	0,08	0,05	0,08	
BIII	$\bar{x}$	0,21	0,17	0,62'	0,07	0,40	0,43	0,16	0,40	0,60	0,31	
	s	0,03	0,02	0,10	0,00	0,03	0,04	0,06	0,04	0,19	0,07	
	$\bar{s}$	0,03	0,02	0,11	0,00	0,03	0,04	0,07	0,05	0,20	0,08	
	$\bar{x}'$	0,22	0,17	0,73	0,07	0,39	0,44	0,31	0,40	0,61	0,42	
	s'	0,03	0,03	0,11	0,02	0,03	0,04	0,07	0,10	0,11	0,10	
	$\bar{s}'$	0,01	0,02	0,05	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,06	0,05	
	$\bar{x}_A$:	0,36	s_A :	0,22	$\bar{x}_B$:	0,39	s_B :	0,20				
	b:	0,83	r:	0,91	t:	6,26	$s_{y,x}$:	0,09				
	r :	0,83x + 0,1										
	x_1 :	0,04	--	y_1 :	0,12							
	x_2 :	0,82	--	y_2 :	0,77	$p < 0,001$						

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	T7
A	x	0,22	0,50	0,22	0,10	0,58	0,23	0,15	1,54	0,61	0,19	Dosis: 3 x 0,001
	s	0,04	0,05	0,11	0,04	0,14	0,07	0,09	0,18	0,03	0,06	
	s	0,04	0,06	0,11	0,04	0,15	0,08	0,09	0,19	0,03	0,06	
BI	x	0,36	0,60	0,29	0,11	0,66	0,36	0,22	1,19	0,69	0,29	
	s	0,05	0,14	0,10	0,04	0,07	0,03	0,06	0,07	0,02	0,04	
	s	0,05	0,15	0,10	0,04	0,07	0,03	0,06	0,07	0,02	0,04	
BII	x	0,30	0,70	0,25	0,15	0,67	0,44	0,30	1,95	0,80	0,45	
	s	0,06	0,12	0,08	0,04	0,12	0,06	0,08	0,25	0,12	0,11	
	s	0,06	0,13	0,08	0,04	0,13	0,07	0,08	0,26	0,13	0,11	
BIII	x	0,44	0,64	0,26	0,20	0,60	0,39	0,41	1,80	0,72	0,52	
	s	0,07	0,08	0,02	0,03	0,13	0,06	0,04	0,15	0,12	0,07	
	s	0,08	0,08	0,02	0,03	0,13	0,06	0,04	0,16	0,13	0,07	
	x	0,37	0,65	0,27	0,15	0,64	0,40	0,30	1,85	0,74	0,42	
	s	0,08	0,12	0,03	0,05	0,11	0,06	0,11	0,18	0,11	0,12	
	s	0,04	0,06	0,01	0,02	0,05	0,03	0,05	0,09	0,05	0,06	
		$\bar{x}_A$: 0,43	s_A : 0,43	$\bar{x}_B$: 0,58	s_B : 0,48							
		b: 1,13	r: 1,01	t: 20,99	$s_{y.x}$: 0,00							
		$y = 1,13x + 0,10$ $x_1 = 0,10 \quad \text{--} \quad y_1 = 0,21$ $x_2 = 1,54 \quad \text{--} \quad y_2 = 1,83 \quad \quad p < 0,001$										

T3 Dosis: 3 x 0,5						T8 Dosis: 3 x 0,00 001			
		1	2	3	4	5	1	2	3
A	$\bar{x}$	0,26	0,39	0,18	0,29		0,37	0,20	0,52
	$\bar{s}$	0,06	0,08	0,02	0,01		0,04	0,01	0,05
	$\bar{s}$	0,07	0,08	0,04	0,03		0,04	0,01	0,05
BI	$\bar{x}$	0,58	0,79	0,41	0,66		0,38	0,16	0,41
	$\bar{s}$	0,47	0,60	0,26	0,32		0,03	0,01	0,05
	$\bar{s}$	0,49	0,62	0,28	0,33		0,03	0,02	0,05
BII	$\bar{x}$	0,56	0,88	0,53	0,74		0,34	0,16	0,35
	$\bar{s}$	0,57	0,61	0,28	0,28		0,04	0,02	0,06
	$\bar{s}$	0,06	0,64	0,29	0,29		0,04	0,02	0,06
BIII	$\bar{x}$	0,43	0,75	0,60	1,00		0,37	0,15	0,35
	$\bar{s}$	0,45	0,63	0,41	0,56		0,02	0,03	0,04
	$\bar{s}$	0,48	0,66	0,43	0,59		0,02	0,03	0,04
	$\bar{x}'$	0,53	0,81	0,52	0,80		0,36	0,16	0,37
	$\bar{s}'$	0,48	0,53	0,31	0,40		0,03	0,02	0,05
	$\bar{s}'$	0,24	0,29	0,16	0,20		0,02	0,01	0,03

Wegen der geringen Fallzahl wurden für diese beiden Dosen die Irrtumswahrscheinlichkeit p und die Regressionsgerade nicht berechnet.

$$\begin{aligned} y &= 2,13x + 0,22 \\ x_1 &= 0,05 \quad -- \quad y_1 = 0,33 \\ x_2 &= 0,80 \quad -- \quad y_2 = 1,93 \end{aligned} \quad \text{Wert 13 und 14 verworfen; für 29 Ratten } p < 0,001$$

T11 Dosis: 1 x 0,1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A $\bar{x}$:	0,33	0,21	0,37	0,37	0,51	0,55	0,87	0,42	0,47	0,34	0,15	0,25
B $\bar{x}$:	0,31	0,28	0,32	0,34	0,60	0,67	0,86	0,62	0,92	0,60	0,51	0,61

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
A $\bar{x}$:	0,15	0,10	0,25	0,14	0,11	0,13	0,31	0,37	0,32	0,36	0,38
B $\bar{x}$:	0,76	0,42	0,54	0,49	0,49	0,56	0,81	0,50	0,58	0,73	0,56

	24	25	26	27	28
A $\bar{x}$:	0,24	0,11	0,14	0,21	0,05
B $\bar{x}$:	0,54	0,45	0,52	0,48	0,43

$$\bar{x}\int_{10'} = 0,00 \quad s\int_{10'} = 0,14 \quad \bar{x}\int_{B_{10'}} = 0,54 \quad s\int_{B_{10'}} = 0,20$$

$$b: 1,02 \quad r: 0,71 \quad t: 4,74 \quad s_{y,x}: 0,14$$

$$y = 1,02x + 0,20$$

$$x_1 = 0,1 \quad -- \quad y_1 = 0,38$$

$$x_2 = 0,6 \quad -- \quad y_2 = 0,80$$

Werte 1, 3, 4, 7 verworfen; für 24 Ketten $p < 0,001$

T12 Dosis: 1 x 0,01

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A $\bar{x}$:	0,33	0,41	0,74	0,87	0,69	0,68	0,48	0,33	0,11	0,16	0,14	0,05
B $\bar{x}$:	0,31	0,59	0,90	1,00	1,00	0,95	0,63	0,49	0,14	0,15	0,24	0,18

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A $\bar{x}$:	0,04	0,52	0,07	0,12	0,14	0,12	0,22	0,16	0,07	0,15	0,18	0,22
B $\bar{x}$:	0,10	0,68	0,07	0,10	0,11	0,20	0,20	0,24	0,10	0,20	0,40	0,25

	25	26	27
A $\bar{x}$:	0,29	0,04	0,26
B $\bar{x}$:	0,34	0,20	0,25

$$\bar{x}\int_{A_{10'}} = 0,30 \quad s\int_{A_{10'}} = 0,25 \quad \bar{x}\int_{B_{10'}} = 0,49 \quad s\int_{B_{10'}} = 0,21$$

$$b: 1,14 \quad r: 0,92 \quad t: 10,22 \quad s_{y,x}: 0,13$$

$$y = 1,14x + 0,15$$

$$x_1 = 0,10 \quad -- \quad y_1 = 0,26$$

$$x_2 = 0,80 \quad -- \quad y_2 = 1,06$$

Werte 1, 10, 15, 17, 27 verworfen; für 22 Ketten $p < 0,001$

T13 Zeitversuch

		1	2	3	4
A	1.Std.	2,12	0,7	1,52	1,70
A	2.Std.	1,90	0,42	1,82	1,20
A	$\bar{x}$	0,34	0,09	0,28	0,24
B	10'	0,55	0,30	0,40	0,26
	20'	1,35	0,55	1,22	0,70
	30'	2,05	1,25	1,55	1,00
	40'	2,36	1,15	0,95	1,22
	50'	2,30	1,20	0,85	0,90
	60'	1,80	0,90	0,65	0,72
	70'	1,60	0,80	0,65	0,65
	80'	1,38	0,66	0,62	0,75
	90'	1,25	0,90	0,55	0,70
	100'	1,26	0,80	0,43	0,67
	110'	1,10	0,62	0,45	0,60
	120'	1,00	0,55	0,45	0,55
	130'	0,92	0,45	0,38	0,50
	140'	0,82	0,40	0,38	0,50
	150'	0,76	0,27	0,40	0,42

Dosis bei Ratte 1 und 2 : 10,0

Dosis bei Ratte 3 und 4 : 1,0

T14 Dosis: 1 x 0,1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A 1.Std.	1,90	0,80	5,10	2,70	3,30	4,15	0,45	1,80	1,30
A 2.Std.	2,40	0,90	5,05	2,50	4,30	3,10	0,75	1,80	1,45
A (1.+2.Std.) x2	8,60	3,40	20,30	10,40	15,20	14,50	2,40	7,20	5,50
B 4 Stunden	15,90	8,30	26,80	15,15	18,40	18,60	9,45	10,00	8,03
	10	11	12	13	14	15			
A 1.Std.	0,80	1,12	0,42	0,75	0,07	0,70			
A 2.Std.	0,90	1,20	1,58	0,60	0,15	0,90			
A (1.+2.Std.) x2	3,40	4,64	4,08	2,70	0,44	3,20			
B 4 Stunden	4,90	15,90	8,60	5,30	2,15	6,30			

b: 1,07 r: 0,92 t: 8,48 $s_{y.x} = 2,70$ $p < 0,001$

T15 Dosis: 1 x 1,0

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A 1.Std.	0,45	1,62	1,81	1,13	2,33	2,95	1,98	3,92	0,70
A 2.Std.	0,95	2,20	2,05	1,22	1,70	2,31	1,85	3,15	0,90
A (1.+2.Std.) x2	2,80	7,64	7,72	4,70	8,06	10,52	7,66	14,14	3,20
B 4 Stunden	9,15	14,90	10,20	6,00	11,35	6,55	8,15	15,90	6,35
	10	11	12	13	14	15	16		
A 1.Std.	1,65	1,35	1,65	2,80	1,15	2,05	1,65		
A 2.Std.	2,15	1,35	1,90	3,15	1,25	1,50	2,05		
A (1.+2.Std.) x2	7,60	5,40	7,10	11,90	4,80	7,10	7,40		
B 4 Stunden	16,50	14,70	15,70	18,00	8,30	5,90	18,40		

b: 0,47 r: 0,33 t: 1,29 $s_{y.x} = 4,48$ $0,2 < p < 0,3$

T16

Dosis	Output	Dosis	Output
1 0,1	0,08	6 0,1	0,21
1,0	0,49	2,5	1,17
0,1	0,04	0,1	0,25
2 0,1	0,02	7 0,1	0,19
1,0	0,16	2,5	1,34
0,1	0,00	0,1	0,24
3 0,1	0,17	8 0,1	0,12
1,0	0,42	2,5	0,90
0,1	0,22	0,1	0,23
4 0,1	0,23		
1,0	0,48		
0,1	0,14		
5 0,1	0,34		
1,0	0,85		
0,1	0,30		

T17

Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,1	1,02	0,54	0,58	0,23	0,20	0,22	0,20	0,16	0,14	1,82
0,1	1,22	0,65	0,64	0,27	0,18	0,21	0,27	0,13	0,11	1,60
0,1	1,35	0,76	0,64	0,23	0,24	0,19	0,30	0,16	0,05	1,62
Dosis	1	2	3	4	Dosis	1	2			
0,25	2,10	1,40	1,79	0,45	1,0	1,12	0,76			
0,25	1,80	1,70	4,22	1,07	1,0	0,90	0,81			
0,25	2,50	1,30	4,40	2,30	1,0	1,03	1,03			

	Lesls	Output
1	0,1	0,03
	Te1	0,15
	1,0	0,41
2	0,1	0,11
	Te2	0,13
	1,0	0,81
	10,0	1,20
3	1,0	0,10
	Te3	0,22
	5,0	0,40
4	2,5	1,39
	Te3	1,28
5	1,0	0,23
	Te4	0,24
	2,5	0,57
6	1,0	0,75
	Te5	0,16
	0,1	0,26
	0,25	0,46
7	0,1	0,13
	Te6	0,20
	0,1	0,35

T19

Serie 1: 0,1 - 0,1 - 0,1

	2.Stim.	3.Stim.	2.Stim.+ 10%	2.Stim.+20%	2.Stim.+30%	2.Stim. > +30%
1	1,90	2,10		+		
2	0,25	0,28		+		
3	0,25	0,35				
4	1,80	1,80	+			+
5	0,75	1,80				+
6	0,25	0,30		+		

Serie 2: 0,25-0,25-0,25

1	3,00	3,90			+	
2	3,40	3,10	+			
3	2,10	2,30	+			
4	1,00	0,85		+		
5	1,85	2,40			+	
6	2,20	1,90		+		

Serie 3: 0,5 - 0,5 - 0,5

1	6,60	7,00	+			
2	3,50	3,00		+		
3	4,70	5,50		+		
4	4,60	4,90	+			
5	4,70	3,60			+	
6)	8,20	8,10	+			

Serie 4: 0,75-0,75-0,75

1	5,80	4,90		+		
2	5,70	4,40			+	
3	5,90	5,00		+		
4	6,40	3,90				+
5	5,00	6,00		+		
6	2,90	3,80			+	

Serie 5: 1,00-1,00-1,00

1	4,30	5,40			+	
2	3,30	3,90		+		
3	7,50	6,40		+		
4	6,80	8,80			+	
5	2,40	2,70		+		
6	4,50	5,30		+		

T20

Serie 6: 0,1-0,1-0,25

	2.Stim.	3.Stim.	3.Stim. $\rightarrow$ $\pm 80\%$	3.Stim. $\rightarrow$ $\pm 30\%$	3.Stim. $\leftarrow$ $\pm 30\%$
1	1,2	2,3	+		
2	0,2	1,3	+		
3	0,45	2,0	+		
4	0,2	3,3	+		

0,25-0,25-0,1

1	2,1	1,3		+	
2	3,6	0,3	+		
3	2,1	1,3		+	
4	2,6	1,3		+	

Serie 7: 0,25-0,25-0,5

1	1,4	7,8	+		
2	0,9	3,5	+		
3	2,1	3,9		+	
4	1,7	6,0	+		

0,5-0,5-0,25

1	4,6	3,5		+	
2	5,7	2,8	+		
3	4,6	4,6			+
4	8,1	5,3		+	

Serie 8: 0,5-0,5-0,75

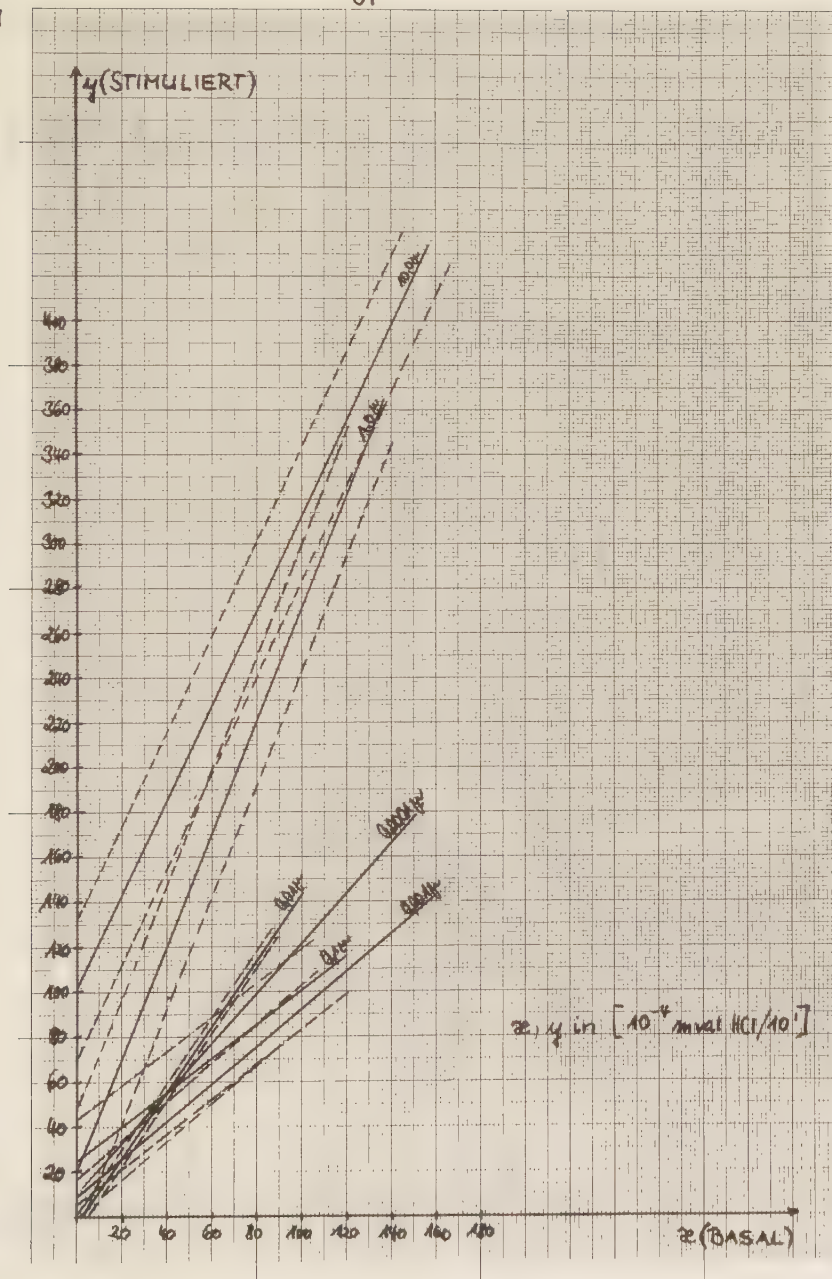
1	3,5	4,0			+
2	2,6	7,3	+		
3	2,8	3,2			+
4	4,4	6,5		+	

Serie 9: 0,5-0,5-1,0

1	1,8	3,9	+		
2	2,9	5,5	+		
3	2,8	4,4		+	
4	2,8	6,0	+		

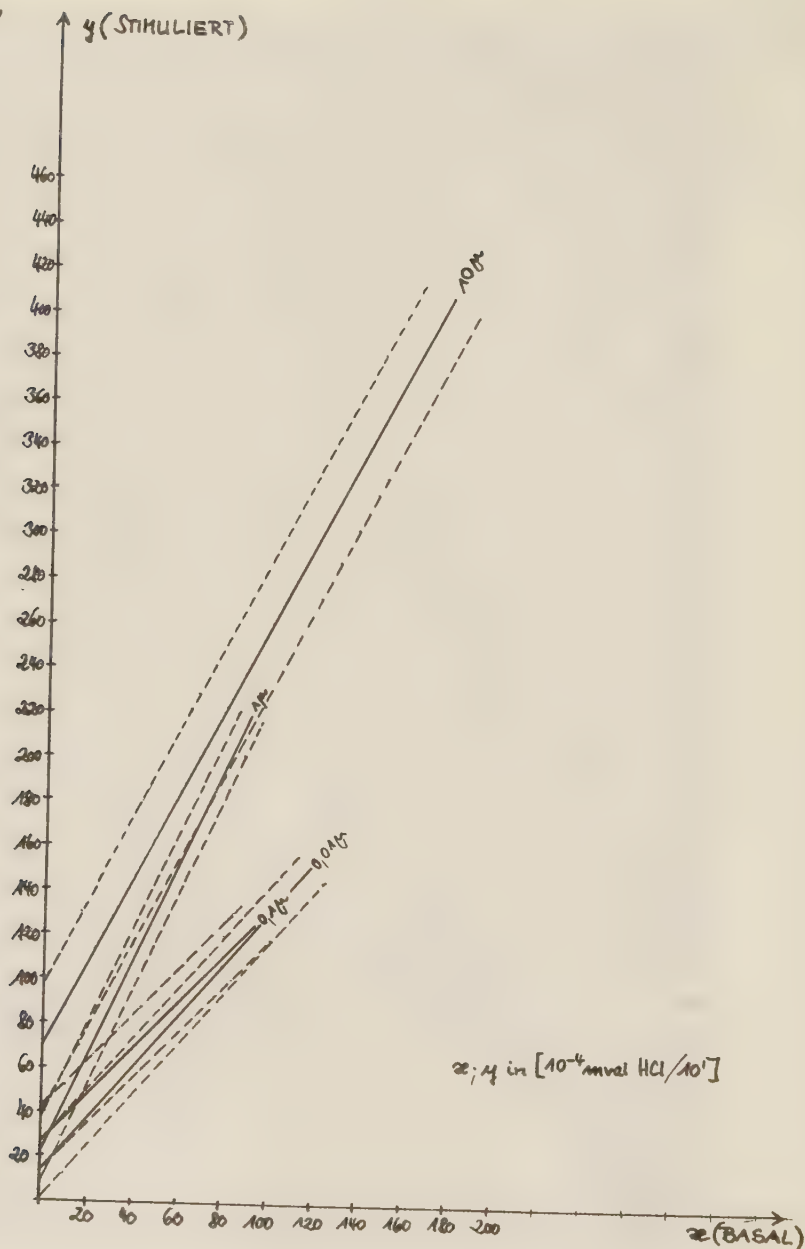
1,0-1,0-0,5

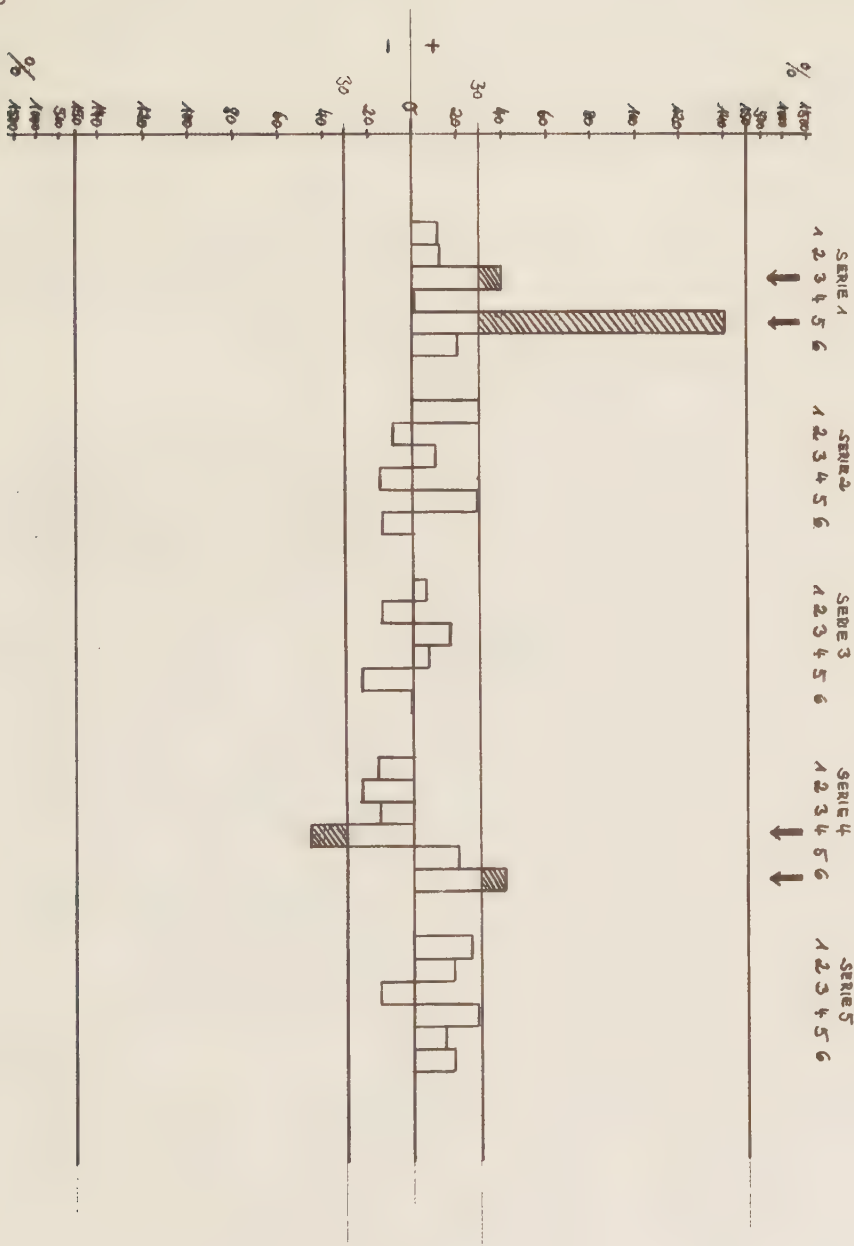
1	3,7	3,2			+
2	4,1	4,1			+

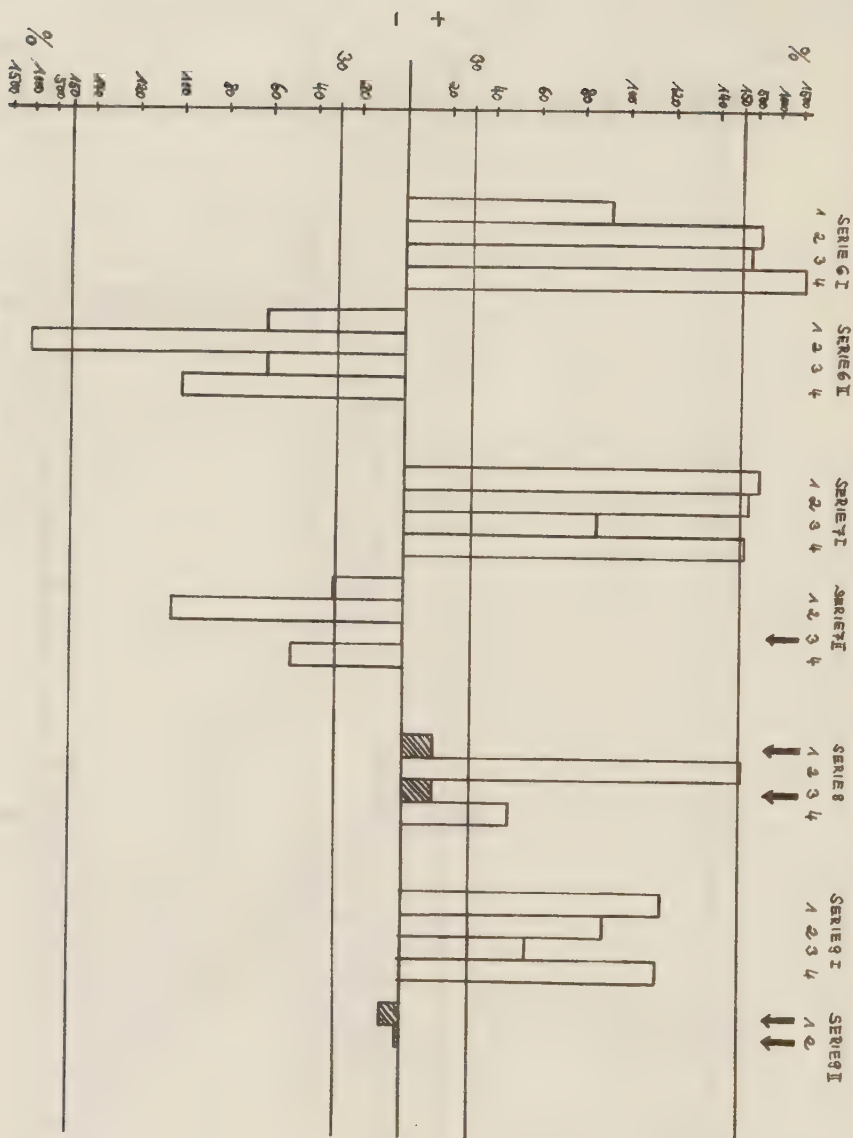


D2

-32-







Lebenslauf

Am 1. Dezember 1945 wurde ich in Fridolfing in Oberbayern geboren. Meine Eltern sind Dr. med. Gabriele Schaffhauser, geb. Haubs und Dr. med. Heinz Schaffhauser.

Im September 1951 Eintritt in die Volksschule Olching/Obb. Nach einigen Wochen trat ich wegen eines Wohnortswechsels meiner Eltern in die Volksschule Thiersheim über. 1957 begann ich meine Gymnasialzeit im Otto-Hahn-Gymnasium in Marktredwitz, die 4. und 5. Klasse absolvierte ich am Siebold-Realgymnasium in Würzburg, die anderen Klassen am Otto-Hahn-Gymnasium in Marktredwitz, an dem ich auch im Juni 1966 meine Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1966 immatrikulierte ich mich als Student der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im Sommer 1967 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Frühjahr 1969 die Ärztliche Vorprüfung ab. Den Abschluß meines Studiums bildet das Medizinische Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990